

**ENGLISH TRANSLATION****REPORT ON THE PATENTABILITY EXAMINATION MADE BY THE  
PATENT DIRECTION**

**Number of the Application:** SP 02 4352PCT  
**Filing Date:** November 20, 2002  
**Priority Date:** May 15, 2000  
**Name of the application:** NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION  
**International Classification:** A61K 38/18, 9/08, 47/02,  
47/18  
**Applicant:** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
**Date of Completion of the report:** January 12, 2005  
**Technical Examiner:** Bio-Chemist Ana Naranjo  
**Patent Director:** Eng. Washington Gaibor

---

1. This basic report has been prepared by the Patent Direction.
  2. This report contains 5 pages, including this.
- 

**1. EXAMINATION OF THE FORM**

It complies with the examination of the form: **YES**

It has been published in Gazette No. 417 corresponding to October, 1999.

**2. SUMMARY OF THE TECHNICAL REPORT FILED BY THE  
SPECIALIST:**

The search report is included: **YES**

**3. FILING OF OBSERVATIONS: NO****4. DOCUMENTS ANALYZED IN THE PATENTABILITY EXAMINATION****4.1 Specifications**

# of pages originally filed: 85  
# of pages changed on: none

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**4.2 Claims**

# of claims originally filed: 60

# of claims amended on : none

**4.3 Drawings:**

# of pages/Fig: 6

**5. REPORT IN CONNECTION WITH THE PATENTABILITY REQUIREMENTS****5.1. RESULT****NOVELTY:**

Claims 1 to 55 NO

**INVENTIVE LEVEL:**

Claims 1 to 55 NO

**INDUSTRIAL APPLICATION:**

Claims 1 to 55 YES

**EXCLUSION OF PATENTABILITY:**

Claims 57, 58 YES

**5.2. EXPLANATION OF THE RESULTS****5.2.1 Prior art**

WO 01/87329 with international publication date November 22, 2001 under the title "NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION", patent application that is the same as that filed in Ecuador and which search report cites documents WO 96/40073, GB 2171304, EP 0909564, US 4992419, EP 0178665, as documents under category X, US 5981707, US 5099003, US 5460944, DE 4135542, as documents under category Y, which shall be subsequently analyzed.

**5.2.2. Identification of the problem-solution:**

The present invention relates to a liquid pharmaceutical composition comprising an erythropoietin protein, a multiple charged inorganic anion in a pharmaceutically acceptable buffer suitable to keep the solution pH in the range from about 5.5 to about 7.0, and optionally one or

more pharmaceutically acceptable excipients. This composition is especially useful for the prophylaxis and treatment of diseases related to erythropoiesis.

Known pharmaceutical compositions have at least one of the following disadvantages:

- They are lyophilisates.
- They contain human serum albumin as an additive.

All presently commercially available erythropoietin compositions are unstable at elevated temperatures, i.e. above refrigerator temperature which is usually between 2 and 8°C. and cannot be stored at room temperature around 20°C.

The problem underlying the present invention is therefore to provide a composition which is able to minimize or suppress the above mentioned disadvantages.

The problem is solved, according to the present invention, by providing a pharmaceutical composition comprising an erythropoietin protein, a multiple charged inorganic anion in a buffer solution of pH of about 5.5 to about 7.0, and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients. It has been surprisingly found that formulating an erythropoietin in this composition improves its stability at temperatures above refrigerator temperature (2-8°C), especially at room temperature (i.e. below 35°C) and even at higher temperatures, e.g. 40°C. This means that the composition can be stored without cooling for a prolonged period of time, without losing significant amounts of activity and without significant degradation.

### 5.2.3. Analysis of the Novelty and Inventive Level

The following documents were found in the state of the art:

D1: WO 9640073, with publication date: December 19, 1996, referring to **"Composition for sustained release of non-aggregated erythropoietin"**.

D2: GB 2171304, with publication date: August 28, 1986, referring to **"Compositions containing erythropoietin"**.

D3: EP 0909564, with publication date: April 21, 1999, referring to **"Erythropoietin solution preparation"**.

D4: US 4992419, with patent date: February 12, 1991, referring to **"Stabilized erythropoietin preparations"**.

D5: EP 0178665, with publication date: April 23, 1986, referring to **"Stable erythropoietin preparation and process for formulating the same"**.

D6: US 5981707, with patent date: November 9, 1999, referring to **"Genes encoding telomerase protein 1"**.

D7: US 5099003, with patent date: March 24, 1992, referring to **"Method of preparing a Sterile Plasma-protein solution containing fibrinogen and factor XIII"**.

D8: US 5460944, with patent date: October 24, 1995, referring to **"Storable protein solution"**.

D9: DE 4135542, with publication date: April 29, 1993, referring to **"Lagerfähige proteinlösungen"**.

From the comparative analysis of the application SP 02-4352 PCT and the above mentioned documents: D1, D2, D3, D4 D5, it is concluded that:

Claim 1 of the present application pretends to protect a liquid formulation of stable erythropoietin. All investigations searching for a formulation of stable protein are always addressed to the obtention of an optimum pH. All the documents previously cited disclosure a pH range equal to those of the claim of the present application.

Therefore, claims 1 to 55 lack novelty.

The other essential characteristic of the present formulations is the presence of a multiple charged inorganic anion such as sulfate, citrate or phosphate. However, the presence of buffer phosphate or citrate in the protein liquid formulation in general, and also in the liquid formulations of erythropoietin is well known in the state of the art and it can be verified that in documents D6, D7, D8, D9 a disclosure is made of a protein formulation with buffers such as citrates, phosphates and that they are taken to an optimal pH. Additionally, all the excipients mentioned in the dependant claims of the present application are well known in the state of the art for protein liquid formulations so that the scope of the protection of the application under analysis is already covered by the state of the art. In addition there are not comparative studies clearly determining clearly a significant contribution to the state of the art.

Therefore, application No. SP 02 4352 PCT does not present novelty or inventive level.

#### **5.2.4 Analysis of the Industrial Application**

The application under analysis refers to products and methods to prepare a compound that can be industrially reproduced, and therefore, claims 1 to 55 have industrial application.

#### **5.2.6. Analysis of the Patentability Exclusion**

Claims 57 pretends to protect the use of compounds and uses are not capable of obtaining a patent pursuant to article 14 of Andean Decision 486, providing: "The Member Countries shall grant invention patents whether for **goods** or **processes** in all the technological fields, if and when they are new, have inventive level and are capable of industrial application."

Claim 58 cannot obtain a patent, since it refers to therapeutic methods as per the provision in article 20 (paragraph d) of Andean Decision 486.

#### **5.2.6. Analysis of Clearness and Unity of Invention.**

Claim 56 referring to the process of obtention is very general. It does not show the characterization of the process.

Claim 59 refers to a device that is widely known in the pharmaceutical area, and in addition characterization of the device is not shown, and neither there is, in the specifications, technical support about the device,.

Claim 60 is not clear and is very general.

**5.2.7 RESULTS AND CONCLUSIONS**

From the technical analysis made, the following is concluded:

Claims 1 to 55 of application SP 02-4352 PCT cannot obtain a patent, since they do not show novelty and inventive level pursuant to the provisions in articles 14, 16, 18, of the Andean Decision 486.

Claim 57 cannot obtain a patent, as per the provision in article 14 of the Andean Decision 486.

Claim 58 cannot obtain a patent under the provision in article 20 (paragraph d) of the Andean Decision 486.

(s) (Illegible)  
Eng. Washington Gaibor  
Patent Director

(s) (Illegible)  
Dra. Ana Naranjo  
Expert

---

**SEARCH REPORT**

**International Classification:** A61K 38/18, 9/08, 47/02, 47/18

**Application No.:** SP 02 4352 PCT

**Field of the search:** ESPACENET data base

**Result of the search for state of the art**

---

Category	Citation of Document with Indication of relevant parts	Claims affected
----------	---	--------------------

---

**International Search**

X	WO 9640073 A (ALKERMES) December 19, 1996 Claims 19-25 Page 4, line 13-19, page 5, line 33, page 6, line 28, page 7, line 15, page 14, line 7-14, example 1, table 1	1-27, 41, 42, 45 51, 52, 55, 56
---	--	------------------------------------

**BEST AVAILABLE COPY**



X	GB 2171304 A (GHUGAI SIYAKU KK,JP)	1-5,8-19, August 28, 1986 Claims 1, 3-7 Examples Page 1, line 8-18, page 2, Line 19-39	22-27,41,42, 45,51,52,55, 56
X	EP 0909564 A (CHUGAI SEIYAKU KK,JP)	1-5,8-9,22 April 21, 1999 Claims page 3, line 5-50	24,26,27,41, 45,51,52,55, 56
X	US 4992419 A (H. WOOG ET AL)	1-5,8-18,21, February 12, 1991 Claims Example 5, table 2	22,24,26,27, 41,45,51,52, 55, 56
X	EP 0178665 A (CHUGAI SEIYAKU KK,JP)	1-5,8-19,21, April 23, 1986 Claims, page 2, line 18-35, Tables	26,27,41,45, 51,52,55,56
Y	US 5981707 A (LEE ANNE HARRINGTON)	1,5,8,9,10, November 9, 1999 Page 16, line 55-67	14,15
Y	US 5099003 A (RONALD KOTISCHKE)	1,5,8,9,10, March 14, 1992 Abstract, claims 1e, 1i	14,15
Y	US 5460944 A (NORBERT FRANKEN)	1,5,8,9,10, October 24, 1995 Abstract. Claims: 7	14,15
Y	DE 4135542 A1 (NORBERT FRANKEN)	1,5,8,9,10, April 29, 1993 Abstract. Claims: 1,2,3	14, 15

-----  
X: document relevant by itself.

Y: document relevant in combination with another.  
-----

(s) (Illegible)

Dra. Chemist Ana Naranjo

Expert

.....

wve

II/15/2005

**INFORME DEL EXAMEN DE FONDO REALIZADO POR LA DIRECCION DE  
PATENTES**

Número de Solicitud SP 02-4352 PCT	Fecha de Presentación (dd/mm/aa) 20 de Noviembre de 2002	Fecha de Prioridad(dd/mm/aa) 15 de Mayo de 2000
NOMBRE DE LA SOLICITUD: "NUEVA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA".		
Clase Internacional de Patentes A61K 38/18, 9/08, 47/02, 47/18		
Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.		
Fecha de Solicitud de Examen	Fecha Terminación del Informe (dd/mm/aa) 12 de enero de 2005	
Examinador Técnico Dra. Bioq. Ana Naranjo	Director de Patentes Ing. Washington Gaibor	
1. Este informe del examen de fondo ha sido preparado por la Dirección de Patentes 2. Este informe contiene 5 páginas, incluyendo ésta.		

**1. EXAMEN DE FORMA:**Cumple con el examen de forma: ☒ SÍ

Ha sido publicado en la Gaceta 417 correspondiente al mes Octubre de 1999

**2. RESUMEN DEL INFORME TÉCNICO PRESENTADO POR EL  
ESPECIALISTA:**

Se presenta informe de búsqueda:

SÍ ☒  
NO**3. PRESENTACIÓN DE OBSERVACIONES:**NO ☒ X**BEST AVAILABLE COPY**

#### 4. DOCUMENTOS ANALIZADOS EN EL EXAMEN DE PATENTABILIDAD

##### 4.1. Memoria Técnica

# de páginas originalmente presentadas: 85  
# de páginas cambiadas en fecha: ninguna

##### 4.2. Reivindicaciones:

# de reivindicaciones: 60  
# de reivindicaciones cambiadas: ninguna

##### 4.3. Dibujos:

# Hojas/fig. : 6

#### 5. INFORME RELATIVO A REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

##### 5.1. RESULTADO

<b>NOVEDAD</b>	Reivindicaciones: 1 a 55	NO
<b>NIVEL INVENTIVO</b>	Reivindicaciones: 1 a 55	NO
<b>APLICACIÓN INDUSTRIAL</b>	Reivindicaciones: 1 a 55	SI
<b>EXCLUSIÓN DE PATENTABILIDAD</b>	Reivindicaciones: 57, 58	SI

##### 5.2. EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS:

###### 5.2.1. Arte previo

**WO 01/87329**, de fecha de publicación internacional 22 de Noviembre de 2001 cuyo título es "NUEVA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA", solicitud de patente que es la misma presentada en el Ecuador y cuyo reporte de búsqueda cita los documentos WO 96 40073, GB 2171304, EP 0909564, US 4992419, EP 0178665, citados como documentos de categoría X, US 5981707, US 5099003, US 5460944, DE 4135542, citados como documentos de categoría Y, que serán analizados posteriormente.

###### 5.2.2. Identificación del problema solución:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que contiene una proteína eritropoyetina, un anión orgánico multicarga en un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la solución en un intervalo

comprendido entre 5,5 y 7,0 y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Esta composición es especialmente indicada para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionados con la eritropoyesis.

Las composiciones farmacéuticas conocidas tienen por lo menos uno de los inconvenientes siguientes:

- Son liofilizados
- Llevan como aditivo albúmina de suero humano

Todas las composiciones de eritropoyetina comerciales, actualmente disponibles, son inestables a temperaturas elevadas, es decir, a una temperatura superior a la del frigorífico entre 2 y 8°C y no pueden almacenarse a temperatura ambiente a 20°C.

El objetivo perseguido por la presente invención es, pues, el proporcionar una composición que sea capaz de minimizar o evitar los inconvenientes recién mencionados.

Este objetivo se alcanza según la presente invención presentado una composición farmacéutica que tenga una proteína eritropoyetina, un anión inorgánico tipo multicarga en una solución tampón de pH entre 5,5 y 7,0 y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Ahora se ha encontrado de forma sorprendente que formulando una eritropoyetina en esta composición mejora su estabilidad a temperaturas superiores a la temperatura del frigorífico (2-8°C), en especial a temperatura ambiente (es decir, por debajo de 25°C) e incluso a temperaturas elevadas, p.ej. a 40°C. Esto significa que la composición puede almacenarse sin enfriar durante un tiempo prolongado sin perder una parte importante de su actividad y sin degradarse de forma significativa.

### 5.2.3. Análisis de Novedad y Nivel Inventivo.

En el estado de la técnica se encontró los siguientes documentos:

D1: WO 9640073, fecha de publicación: 19 de diciembre de 1996, se refiere **"Composition for sustained release of non-aggregated erythropoietin"**

D2: GB 2171304, fecha de publicación: 28 de agosto de 1986, se refiere **"Compositions containing erythropoietin"**

D3: EP 0909564, fecha de publicación: 21 de abril de 1999, se refiere **"Erythropoietin solution preparation"**

D4: US 4992419, fecha de patente: 12 de febrero de 1991, se refiere **"Stabilized erythropoietin preparations"**

D5: EP 0178665, fecha de publicación: 23 de abril de 1986, se refiere **"Stable erythropoietin preparation and process for formulating the same"**

D6: US 5981707, fecha de patente 9 de noviembre de 1999, se refiere **"Genes encoding telomerase protein 1"**

D7: US 5099003, fecha de patente 24 de marzo de 1992, se refiere **"Method of preparing a Sterile Plasma-protein solution containing fibrinogen and factor XIII"**

D8: US 5460944, fecha de patente: 24 de octubre de 1995, se refiere **"Storable protein solution"**

D9: DE 4135542, fecha de publicación: 29 de abril de 1993, se refiere a **"Lagerfähige proteinlösungen"**

Del análisis comparativo de la solicitud SP 02-4352 PCT y los documentos anteriormente citados: D1, D2, D3, D4, D5, se tiene que:

La reivindicación 1 de la presente solicitud pretende proteger una formulación líquida de eritropoyetina estable. Todas las investigaciones que buscan una formulación de proteína estable siempre están dirigidas a la obtención de un pH óptimo. Todos los documentos anteriormente citados revelan rango de pH iguales a los de la reivindicación de la presente solicitud.

Por lo tanto las reivindicaciones 1 a 55 carecen de novedad.

La otra característica esencial de las presentes formulaciones es la presencia de un anión inorgánico de carga múltiple tal como sulfato, citrato o fosfato. Sin embargo, la presencia de fosfato o citrato buffer en las formulaciones líquidas de proteínas en general y también en las formulaciones líquidas de eritropoyetina es bien conocido en el estado del arte, así se puede verificar que en los documentos: D6, D7, D8, D9, ya se habla de formulación de una proteína con buffers: como citratos fosfatos, y que éstos les llevan a un pH óptimo, además todos los excipientes mencionados en las reivindicaciones dependientes de la presente solicitud son bien conocidos en el estado del arte para formulaciones líquidas de proteínas, por lo que el alcance de protección de la solicitud analizada ya se encuentra cubierto por el estado del arte. Además no se presentan estudios comparativos que determinen claramente el aporte significativo al estado de la técnica.

Por lo tanto la solicitud No SP 02-4352 PCT no presenta novedad ni nivel inventivo.

#### **5.2.4. Análisis de Aplicación Industrial.-**

La solicitud analizada se refiere a productos y métodos de preparación de un compuesto que es reproducible industrialmente por tanto tienen aplicación industrial las reivindicaciones 1 a 55.

#### **5.2.5. Análisis de Exclusión de Patentabilidad.-**

La reivindicación 57 pretende proteger el uso de compuestos y no es susceptible de patentabilidad según el artículo 14 de la Decisión Andina 486, referida a: "Los países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de **producto** o de **procedimiento**, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

La reivindicación 58 no es susceptibles de patentabilidad por tratarse de Métodos Terapéuticos conforme a lo establecido en el artículo 20 (Literal d) de la Decisión Andina 486.

#### **5.2.6. Análisis de Claridad y Unidad de Invención.-**

La reivindicación 56 referida al proceso de obtención es muy general, no muestra lo que caracteriza al procedimiento.

La reivindicación 59 se refiere a un dispositivo que es ampliamente conocido en el área farmacéutica y además no muestra lo que caracteriza al dispositivo, no se ve un sustento técnico en la memoria descriptiva sobre el dispositivo.

La reivindicación 60 no es clara, y es muy general.

#### 5.2.7. RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

De los análisis técnicos realizados se concluye que:

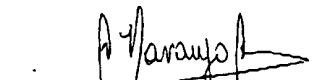
Las reivindicaciones 1 a 55 de la solicitud SP 02-4352 PCT no son susceptibles de patentabilidad debido a que no presentan novedad y nivel inventivo conforme a lo establecido en los artículos 14, 16, 18 d la Decisión Andina 486.

La reivindicación 57 no es susceptible de patentabilidad, conforme a lo establecido en el artículo 14 de la Decisión Andina 486.

La reivindicación 58, no es susceptible de patentabilidad, conforme a lo establecido en el artículo 20 (Literal d ) de la Decisión Andina 486.

  
Ing. Washington Gaibor

Director de Patentes

  
Dra. Ana Naranjo

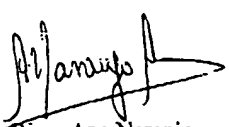
Perito

Recibido 13/01/05  
1012

SP 02-4352 PCT

## REPORTE DE BUSQUEDA

Clasificación Internacional A61k 38/18, 9/08, 47/02, 47/18		Solicitud N° SP 02-4352 PCT
Campo de Búsqueda: Internacional : Base de datos espacenet.		
Resultado de la búsqueda del estado de la técnica:		
Categoría	Cita del documento con indicación de las partes relevantes.	Reivindicaciones Afectadas.
X	Búsqueda Internacional:  WO 9640073 A (ALKERMES) 19 de diciembre de 1996 reivind: 19-25 pág 4, línea 13-19, pág 5, línea 33, pág 6, línea 28, pág 7, línea 15, pág 14, línea 7-14, ejemplo 1, tabla 1	1-27, 41, 42, 45, 51, 52, 55, 56
X	GB 2171304 A (GHUGAI SIYAKU KK. JP) 28 de Agosto de 1986 reivindicaciones: 1, 3-7 ejemplos pág 1, línea 8-18, pág 2, línea 19-39	1-5, 8-19, 22-27, 41, 42, 45, 51, 52, 55, 56
X: Documento relevante por sí solo Y: Documento relevante en combinación con Otro A: Estado de la técnica C: Documento citado en la solicitud		O: Referida a divulgación no escrita P: Publicado entre la fecha de prioridad y la de la presentación de la solicitud. E: Documento anterior, pero publicado después de la fecha de la solicitud.

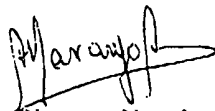


Dra. Bioq. Ana Naranjo  
Perito Examinador

SP 02-4352 PCT

## REPORTE DE BUSQUEDA

Clasificación Internacional A61K 38/18, 9/08, 47/02, 47/18		Solicitud N° SP 02-4352 PCT
Campo de Búsqueda: Internacional : Base de datos espacenet.		
Resultado de la búsqueda del estado de la técnica:		
Categoría	Cita del documento con indicación de las partes relevantes.	Reivindicaciones Afectadas.
X	Búsqueda Internacional:  EP 0909564 A (CHUGAI SEIYAKU KK, JP) 21 de Abril de 1999 Reivindicaciones, pág 3, línea 5-50	1-5, 8-9, 22, 24, 26, 27, 41, 45, 51, 52, 55, 56
X	US 4992419 A (H. WOOG ET AL.) 12 DE Febrero de 1991 Reivindicaciones, ejemplo 5, Tabla 2	1-5, 8-18, 21, 22, 24, 26, 27, 41, 45, 51, 52, 55, 56
X	EP 0178665 A (CHUGAI SEIYAKU KK, JP) 23 de Abril de 1986 Reivindicaciones, pág 2, línea 18-35, Tablas	1-5, 8-19, 21, 26, 27, 41, 45, 51, 52, 55, 56
X: Documento relevante por sí solo Y: Documento relevante en combinación con Otro A: Estado de la técnica C: Documento citado en la solicitud		O: Referida a divulgación no escrita P: Publicado entre la fecha de prioridad y la de la presentación de la solicitud. E: Documento anterior, pero publicado después de la fecha de la solicitud.

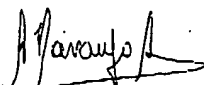
  
Dra. Bioq. Ana Naranjo  
Perito Examinador



SP 02-4352 PCT

## REPORTE DE BUSQUEDA

Clasificación Internacional A61K 38/18, 9/08, 47/02, 47/18		Solicitud N° SP 02-4352 PCT
Campo de Búsqueda: Internacional : Base de datos espacenet.		
Resultado de la búsqueda del estado de la técnica:		
Categoría	Cita del documento con indicación de las partes relevantes.	Reivindicaciones Afectadas.
Y	Búsqueda Internacional: US 5981707 A (LEE ANNE HARRINGTON) 9 de Noviembre de 1999 Pág: 16, línea 55-67	1, 5, 8, 9, 10, 14, 15
Y	US 5099003 A (RONALD KOTISCHKE) 14 de Marzo de 1992 Abstract Reivindicaciones: 1e, 1i	1, 5, 8, 9, 10, 14, 15
Y	US 5460944 A (NORBERT FRANKEN) 24 Octubre de 1995 Abstract Reivindicaciones: 7	1, 5, 8, 9, 10, 14, 15
Y	DE 4135542 A1 (NORBERT FRANKEN) 29 de Abril 1993 Abstract, Reivindicaciones: 1, 2, 3	1, 5, 8, 9, 10, 14, 15
X: Documento relevante por sí solo Y: Documento relevante en combinación con Otro A: Estado de la técnica C: Documento citado en la solicitud		O: Referida a divulgación no escrita P: Publicado entre la fecha de prioridad y la de la presentación de la solicitud. E: Documento anterior, pero publicado después de la fecha de la solicitud.

  
Dra. Bioq. Ana Naranjo  
Perito Examinador

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**